

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Božiković**

**Retrospektivna analiza uspješnosti  
liječenja akromegalije u KBC-u Zagreb**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes, pod vodstvom doc.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## KORIŠTENE KRATICE:

GH - hormon rasta (eng. growth hormon)

IGF-I - inzulinu sličan faktor rasta-I

oGTT - oralni glukoza tolerans test

PRL - prolaktin

ACTH - adrenokortikotropni hormon

Arg - arginin

Cys - cistein

His - histidin

Gln - glutamin

AMP - adenzin monofosfat

TSH - tireostimulirajući hormon

Pit1- hipofiza-specifični transkripcijski faktor

GHS - sekretagog hormona rasta

GHSR - receptor za sekretagog hormona rasta

SSA - analog somatostatina

SSTR - receptor za somatostatin

AIP - aril hidrokarbon receptor-interakcijski protein (aryl hydrocarbon interacting protein)

CNS - središnji živčani sustav

GHBP - protein koji veže hormon rasta

TRH - tireoliberin

GhRH - somatokrinin

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija akromegalije .....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Etiologija.....	1
1.3.1. Tumori hipofize.....	2
1.4. Patologija i patofiziologija .....	2
1.4.1. Hormon rasta .....	4
1.4.2. IGF-I.....	6
1.5. Klinička slika.....	7
1.6. Diferencijalna dijagnoza .....	8
1.7. Dijagnostički postupak pri sumnji na akromegaliju .....	9
1.8. Liječenje .....	11
1.8.1. Operativno .....	11
1.8.2. Radiološke metode .....	12
1.8.3. Medikamentna terapija.....	14
1.8.3.1. Analози somatostatina.....	14
1.8.3.2. Antagonisti GH receptora.....	15
1.8.3.3. Agonisti dopamina .....	15
2. HIPOTEZA.....	16
3. CILJ RADA .....	16
4. ISPITANICI I METODE.....	17
5. REZULTATI .....	18
6. RASPRAVA.....	22
7. ZAKLJUČAK.....	23
8. ZAHVALE .....	24
9. LITERATURA .....	25
10. ŽIVOTOPIS .....	28

## SAŽETAK

Retrospektivna analiza uspješnosti liječenja akromegalije u KBC-u Zagreb

Tina Božiković

Akromegalija nastaje kao posljedica prevelikog lučenja hormona rasta nakon zatvaranja epifiznih pukotina u kostima. Najčešći uzrok tom stanju je adenom hipofize koji luči hormon rasta, a uglavnom zahvaća ljude srednjih godina. S obzirom na veličinu adenomi se dijele na mikroadenome (<10mm) i makroadenome (>10mm). Prema invazivnosti se dijele na neinvazivne i invazivne, koji invadiraju kavernozi sinus. Simptomi akromegalije su posljedica djelovanja hormona rasta na tkiva, ali i kompresije okolnih struktura tumorom. Akromegalija se najčešće prezentira povećanjem šaka, stopala, usnica, makroglosijom, te protruzijom mandibule. Prva terapijska linija je transsfenoidalna operacija somatotropinoma, a u slučaju neuspjeha liječi se radioterapijom i medikamentnom terapijom.

Cilj ovog rada je bilo prikazati uspješnost liječenja akromegalije korištenjem operativnog liječenja kao prve terapijske linije. Kriteriji remisije akromegalije su bili normalizacija lučenja IGF-I za dob i supresija GH<1 µg/L u oGT testu. U periodu od 2011. do 2017. akromegalija je dijagnosticirana kod 31 pacijenta i svi su uključeni u studiju. Transsfenoidalna operacija je bila metoda izbora kod 96,8% pacijenata. Remisija je postignuta u 61,3% pacijenata. Remisija je bila značajno viša kod osoba koje su imale mikroadenom (83,3%) u odnosu na osobe sa makroadenomom (56%). Pacijenti sa invazivnim tumorom su imali još nižu stopu remisije (52,9%). U slučaju neuspjeha korištene su druge metode liječenja koje uključuju radioterapiju, analoge somatostatina i agoniste dopamina. Na zadnjoj kontroli 90,3% pacijenata je u remisiji.

Transsfenoidalna operacija se pokazala adekvatnom prvom linijom terapije kod osoba sa somatotropinomima, a ostale metode liječenja se mogu primjenjivati u slučaju neuspjeha postizanja remisije operativnim liječenjem.

**Ključne riječi:** akromegalija, transsfenoidalna operacija, rezultati liječenja

## SUMMARY

Retrospective analysis of therapeutic outcomes in patients with acromegaly in UHC Zagreb

Tina Božiković

Acromegaly is the result of excessive secretion of growth hormone after the epiphyseal plates have closed. The most common cause of this condition is the pituitary adenoma that secretes growth hormone, and it mainly affects middle-aged people. Given the size of the adenomas, they are divided into microadenoma (<10mm) and macroadenoma (> 10mm). According to invasion, they are divided into noninvasive and invasive invading the cavernous sinus. Symptoms are a consequence of the growth hormone activity on the tissues, but also the compression of surrounding structures by tumor. Acromegaly is most often presented by increasing hands, feet, lips, macroglossia, and protrusion of the lower jaw. The first therapeutic line is a transsphenoidal surgery and, in the case of failure, it is treated by radiotherapy and medical therapy.

The aim of this paper was to demonstrate the success of acromegaly treatment using surgical treatment as the first therapeutic line. The remission criteria included normal age-related IGF-I levels and suppression of GH <1 µg /L after oGTT. Since 2011. until 2017. 31 patient was diagnosed with acromegaly and all were included in the study. Transsphenoidal surgery was the method of choice in 96.8% of patients. Remission was achieved in 61.3% of patients. The remission was significantly higher in the subjects who had microadenoma (83.3%) than those with macroadenoma (56%). Patients with invasive tumor had even lower remission rate (52.9%). In the event of failure, other methods of treatment were used including radiotherapy, somatostatin analogs and dopamine agonists. At the last check, 90.3% of patients are in remission.

Transsphenoidal surgery has proved to be an adequate first line therapy for persons with somatotropinoma and the other treatment methods can be used in the event of failure to achieving the remission through operational treatment.

**Key words:** acromegaly, transsphenoidal surgery, therapeutic outcomes

# **1. UVOD**

## **1.1. Definicija akromegalije**

Akromegalija je kronična, podmukla i potencijalno smrtonosna bolest, koja je posljedica trajne hipersekrecije GH i povišene razine IGF-I u krvotoku. Najčešće nastaje zbog adenoma hipofize. Ako je došlo do pojačanog lučenja hormona rasta prije nego što je došlo do zatvaranja epifiznih hrskavica razviti će se gigantizam, a u slučaju da je lučenje nastalo nakon zatvaranja epifiznih hrskavica nastat će akromegalija (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

## **1.2. Epidemiologija**

Akromegalija je rijetka bolest sa godišnjom incidencijom od 3 do 4 slučaja na milijun stanovnika, a prevalencijom od 40-90 slučaja na milijun stanovnika (Colao i sur. 2004). Jednaka je učestalost u oba spola, a najčešće nastaje u dobi od 30 do 50 godina (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

## **1.3. Etiologija**

Akromegaliju najčešće uzrokuje benigni tumor hipofize građen od somatotropnih stanica, ali i miješani mamosomatotropni tumori i acidofilni adenomi matičnih stanica koji luče GH i PRL. Povremeno plurihormonalni adenomi zajedno sa ostalim hormonima luče i hormon rasta (Melmed & Jameson 2017b). Iznimno rijetko

uzrok može biti i ektopično lučenje GH i GhRH. Postoje zabilježeni slučajevi u kojima je hipersekrecija GH posljedica lučenja iz medularnog karcinoma štitnjače, karcinoma bronha, karcinoida timusa, tumora gušterače i dr. (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008). Povećano lučenje GhRN može biti posljedica centralnih ili perifernih uzroka. Od centralnih najčešći su hamartomi hipotalamusa, koristomi i ganglioneuromi, a od perifernih karcinoid bronha, sitnostanični karcinom pluća, tumori gušterače, feokromocitomi i dr. Hipersekrecija hormona rasta može biti prisutna i u sklopu nekih sindroma, poput multiple endokrine neoplazije, tip 1 (MEN 1) i McCune-Albrightovog sindroma (Melmed & Jameson 2017b).

### **1.3.1. Tumori hipofize**

Tumori hipofize, skoro uvijek benigni adenomi, su najčešći uzrok hipersekrecijskih i hiposekrecijskih sindroma kod odraslih. Čine 15% svih intrakranijskih neoplazmi. Na čak jednoj četvrtini autopsija se nađe mikroadenom hipofize, a u najmanje 10% slučajeva prilikom slikovnih pretraga se uoči lezija hipofize bez subjektivnih tegoba i uredne kliničke slike (Melmed & Jameson 2017b).

S obzirom na veličinu dijele se na mikroadenome, koji su manji od 1 cm i makroadenome veće od 1 cm. Postoje tri histološka tipa: kromofobni, acidofilni i bazofilni. 70% čine kromofobni, od kojih mnogi ne proizvode hormone, ali neki uzrokuju hipopituitarizam. Oni koji su sekretorni uglavnom luče PRL, a rjeđe ACTH ili GH. U 30% uzrokuju simptome lokalne kompresije. Acidofilni se pojavljuju u 15% slučajeva i najčešće luče GH ili PRL, a lokalnu kompresiju uzrokuju u 10% pacijenata. Bazofili se također nalaze u 15% slučajeva i luče ACTH, lokalna kompresija je rijetkost (Longmore i sur. 2014).

### **1.4. Patologija i patofiziologija**

Somatotropni adenomi nastaju u prednjem režnju hipofize, uglavnom u lateralnom području, iz stanica koje proizvode hormon rasta. Čine 10- 15% adenoma



hipofize. Makroskopski to su lezije sivkaste boje, a mikroskopski se pojavljuju u dva oblika: gusto granulirane i rijetko granulirane adenome.

Gusto granulirani adenomi su češći i građeni su od velikih, okruglih, eozinofilnih stanica sa ovalnim jezgrama i prominentnim jezgricama, koje nalikuju na somatotropne stanice. Difuzno su i snažno imunopozitivne na hormon rasta i mogu povremeno eksprimirati prolaktin, a nekada i TSH. Jezgre su imunopozitivne na Pit1. U citosolu se nalaze brojne sekretorne granule koje sadrže hormon rasta.

Rijetko granulirani adenomi se rjeđe pojavljuju i građeni su od slabo povezanih, kromofobnih stanica, koje često sadrže ekscentrične, pleomorfne jezgre. Slabo i fokalno su imunopozitivne na hormon rasta, a jezgre su imunopozitivne na Pit1. U citoplazmi tih tumora se nalaze male i rijetke granule koje sadrže GH.

Rijetko granulirani adenomi su veći u odnosu na gusto granulirane, češće se pojavljuju kod mladih, ženskih pacijenata, imaju veću sklonost proliferaciji i veću sposobnost da invadiraju okolne strukture. Prema nekim studijama slabije reagiraju na terapiju somatostatinima u odnosu na gusto granulirane (Bhayana i sur. 2005). Međutim nije rijetkost da se unutar istog tumora nađu oba tipa stanica.

Postoji i treći oblik, somatotropni adenom sa neuralnom diferencijacijom. Uvijek se prezentira akromegalijom i uglavnom je makroadenom. Građen je od rijetko granuliranih stanica i velikih atipičnih ganglijskih stanica koje nalikuju onima u gangliocitomima (Larkin & Ansorge 2017).

Mutacija koja je bila među prvima povezana sa sporadičnim somatofornim adenomima je ona u GNAS kompleks lokusu. GhRH nakon vezivanja na somatotropni receptor, povezan sa G proteinom, putem cikličkog AMP-a, koji ima ulogu sekundarnog glasnika, stimulira GH sekreciju i somatotropnu proliferaciju. Oko 35% tumora hipofize koji luče GH sadrže sporadičnu mutaciju na alfa podjedinici G proteina  $G_{s\alpha}$  (Arg 201 → Cys ili His; Gln227 → Arg) koju kodira GNAS gen. Ova mutacija inhibira intrinzičku aktivnost GTP-aze što rezultira poticanjem proliferacije somatotropnih stanica i sekrecijom GH (Melmed & Jameson 2017b).

Postoje sve veći dokazi koji upućuju na povezanost grelina sa somatotrofnim adenomima. Grelina je sekretagog hormona rasta i povezan je sa pojačanom migracijom stanica i proliferacijom određenih tumora. Dvije su forme receptora za

ghrelin (GHSR): GHSR1 $\alpha$  i nefunkcionalni GHSR1 $\beta$ . U različitim studijama GHSR1 $\alpha$  mRNA je bio snižen (Kim i sur. 2003), odnosno povišen (Xu i sur. 2010) kod somatotropnih adenoma sa GNAS mutacijom u odnosu na adenome divljeg tipa. I dalje je nejasna povezanost GHS/GHSR1 $\alpha$  ekspresije sa podtipom adenoma.

Primijećena je i različita ekspresija receptora za somatostatin između podtipova adenoma što može utjecati na terapiju analogima somatostatina (SSA). Postoji pozitivna korelacija između SSTR2 ekspresije i sniženja razina GH nakon primjene terapije SSA. Ekspresija SSTR2 je izraženija kod gusto granuliranih adenoma, a SSTR5 kod rijetko granuliranih adenoma (Melmed i sur. 2011).

#### **1.4.1. Hormon rasta**

Do 50% prednjeg režnja hipofize je sačinjeno od somatotropnih stanica koje luče hormon rasta. Mammosomatotropne stanice, koje luče i PRL uz GH, se također mogu naći. Somatotropni razvoj i transkripcija GH su određeni ekspresijom Pit-1. Pet gena koji se nalaze na kromosomu 17q22 kodiraju GH i srodne proteine. Dvije su molekulske izoforme hormona rasta koje potječu od hipofiznog GH gena, jedna od 22-kDa i druga od 20-kDa, sa sličnom biološkom aktivnosti.

Sekrecija hormona rasta je pod kontrolom hipotalamičkih i perifernih faktora. GhRH (somatokrinin ili somatoliberin) je hipotalamički peptid koji stimulira sintezu i otpuštanje GH, dok somatostatin, sintetiziran u medijalnom preoptičkom području hipotalamusa, inhibira sekreciju hormona rasta. Ghrelin ima stimulirajuću ulogu. IGH-1, posrednik preko kojeg djeluje GH, negativnom povratnom spregom smanjuje sekreciju GH, estrogen inducira GH, a kronični suvišak glukokortikoide suprimira otpuštanje GH.

Sinteza i sekrecija GH je regulirana putem površinskih receptora na somatotrofnim stanicama. GhRH djeluje preko receptora povezanog s G proteinom, koji putem cikličkog AMP-a stimulira proliferaciju stanica i produkciju hormona rasta. Receptori za ghrelin se nalaze na stanicama hipotalamusa i hipofize. Somatostatin se

vezuje za pet podtipova receptora, ali svoju ulogu u supresiji sekrecije hormona rasta dominantno postiže putem SSTR2 i SSTR5 ( Melmed & Jameson 2017a).

Sekrecija hormona rasta je pulsna, najintenzivnije je lučenje prisutno u prvim satima spavanja. U bazalnim uvjetima razine hormona rasta su uglavnom niske sa otprilike 10 sekretornih pulseva u 24 sata kod muškaraca (20 kod žena) (Jaffe i sur. 1998). Sekrecija se smanjuje starenjem, pa je u srednjim godinama razina lučenja 15% one u pubertetu, što odgovara padu mišićne mase. Dnevna sekrecija hormona rasta varira od maksimalne razine od 2,0 mg/danu u pubertetu, do minimalne od 20µg/dan kod starijih osoba i pretilih odraslih ( Melmed i sur. 2011). Razine hormona rasta se povećavaju i u stanjima pojačanog stresa, poput tjelovježbe, psihičkog stresa, traume i sepse. Ukupna 24-h sekrecija GH je viša kod žena zbog estrogena. Sekrecija GH je pod utjecajem prehrane. Hipoglikemija stimulira, a hiperglikemija inhibira oslobađanje somatotropina. Proteinski obrok ili intravenska primjena aminokiselina potiče sekreciju GH, međutim paradoksalno u stanjima kronične malnutricije i gladovanja dolazi do povećanja frekvencije i amplitude pulseva lučenja hormona rasta. Dopaminergici, alfa-adrenergici i serotoninergici stimuliraju otpuštanje GH, a beta-adrenergički agonisti inhibiraju GH.

Na periferiji GH se veže na receptor od 70kDa. Fragment ekstracelularnog dijela receptora proizvodi topljivi GHBP koji veže GH u cirkulaciji. Najveći broj receptora za hormon rasta se nalaze u hrskavici i jetri. Nakon vezanja GH na receptor pokreće se JAK/STAT signalni put. Aktivirani STAT protein odlazi prema jezgri gdje modulira ekspresiju specifičnih gena. Analози hormona rasta koji se vežu na isti receptor, ali ne pokreću ovaj signalni put se koriste i u terapiji hipersekrecije hormona rasta.

Hormon rasta potiče sintezu proteina, smanjuje toleranciju glukoze antagonizirajući funkciju inzulina i stimulira lipolizu dovodeći do porasta cirkulirajućih masnih kiselina. Također potiče retenciju kalija, natrija i vode, te povisuje serumsku razinu anorganskog fosfata. Ima i veliki utjecaj na rast kostiju stimulirajući diferencijaciju epifizealnih preondrocita (Longo i sur. 2012).

I kod pacijenata sa akromegalijom lučenje hormona rasta je pod utjecajem raznih neurotransmitera, ali odgovor nije kao kod zdravih osoba. Agonisti dopaminskih receptora kod zdravih osoba dovode do porasta razina GH, a čak kod

više od 50% osoba s akromegalijom do paradoksalne supresije njegova lučenja. Druga različitost u odnosu na zdrave osobe se primjećuje u slučaju davanja hipotalamičkih hormona TRH i LhRH. Kod zdravih osoba dovode do povišenja razina TSH, PRL i gonadotropina, ali ne i GH. Međutim, kod pacijenata s akromegalijom razine hormona rasta porastu za više od 100%, čak i kad su bazalne vrijednosti na gornjoj granici normalnih vrijednosti. Ne zna se još sa sigurnošću zašto dolazi do toga, ali se pretpostavlja da na tumorskim stanicama postoje receptori koji ne reagiraju samo na GhRH nego i na druge čimbenike oslobađanja. Razine GH ne rastu tokom treće i četvrte faze sna, a ne dolazi ni do njegove supresije nakon oralnog opterećenja glukozom (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

#### **1.4.2. IGF-I**

Hormon rasta ima izravno djelovanje na ciljane tkiva, međutim većinu svojih funkcija postiže indirektno putem IGF-I. Jetra je glavni izvor cirkulirajućeg IGF-I. IGF-I i IGF-II se oboje vežu za IGF-vezujuće proteine (IGFBP) koji reguliraju biološku aktivnost IGF-a. Količina IGFBP3 je ovisna o hormonu rasta, pa ima glavnu ulogu nosača cirkulirajućeg IGF-I. IGFBP1 i 2 reguliraju lokalnu aktivnost IGF-a u tkivima, a u manjoj mjeri vežu cirkulirajući IGF-I.

Razine cirkulirajućeg IGF-I rastu tokom puberteta i dostižu vrhunac oko 16. godine života. Tokom života postepeno se snižavaju za >80%. Kod žena su razine IGF-I više nego li kod muškaraca. S obzirom da sinteza IGF-I u jetri uvelike ovisi o hormonu rasta, bilo kakvi poremećaji njegove sinteze ili djelovanja smanjuju razine IGF-I. Kod hipokaloričnih stanja, poput kaheksije, malnutricije i sepse, razina IGF-I je snižena, a s druge strane kod akromegalije se nađu povišene razine sukladno povišenim razinama hormona rasta (Melmed & Jameson 2017a).

Uzrokuje hipoglikemiju i male doze IGF-I povećavaju osjetljivost na inzulin kod pacijenata sa izraženom inzulinskom rezistencijom i dijabetesom. Infuzije IGF-I kod kahektičnih pacijenata poboljšavaju retenciju dušika i smanjuju razinu kolesterola, a dugotrajno supkutano primjenjivanje IGF-I poboljšava sintezu proteina i djeluje anabolički.

Nuspojave IGF-I ovise o dozi, a prekoračenje maksimalne doze može rezultirati razvojem hipoglikemije, retencije tekućine, hipotenzije, boli u temporomandibularnom zglobu i povišenja intrakranijalnog tlaka. Postoje i slučajevi avaskularne nekroze glave femura, a kronično prekoračenje doze bi vjerojatno rezultiralo slikom akromegalije (Longo i sur. 2012).

## **1.5. Klinička slika**

Zbog sporog i podmuklog toka bolesti akromegalija se često dijagnosticira nakon 10 i više godina od početka bolesti. Simptomi su posljedica djelovanja hormona rasta na tkiva, ali i lokalnih manifestacija nastalih zbog prisustva tumora. U većini slučajeva bolest nastaje između 30 i 50 godina, dugo nakon što je došlo do zatvaranja epifiznih pukotina, tako da se kosti više izobličuju nego što se produžuju. Supraorbitalni lukovi se povećavaju, stopala i šake rastu, mandibula se povećava, dolazi do prognacije i povećanog razmaka između donjih zubi. U slučaju hipersekrecije GH prije zatvaranja epifiznih pukotina razvit će se gigantizam. Bujanje vezivnog tkiva dovodi do karakterističnog povećanja stopala i šaka, mekog tkiva nosa, zadebljanja usana i stvaranja nabora na čelu. Osim toga često je prisutna hiperhidroza, duboki glas, masna koža, glavobolja, malaksalost, umor, parestezije u rukama i nogama, slabljenje proksimalne muskulature i acanthosis nigricans. Kod žena može doći do razvoja amenoreje i pojačane dlakavosti, a kod muškaraca smanjenja libida i gubitka potencija. Koža je generalizirano zadebljana, masna i vlažna. Česta je pojava akni i seboroičnih cisti. Izražene zglobne i koštane promjene dovode do artropatije i kifoze. Može se razviti i akromegalična polineuropatija koja je posljedica segmentalne demijelinizacije i ireverzibilne hipertrofije Schwanovih ovojnica. Sindrom karpalnog tunela se pojavljuje zbog bujanja vezivnog tkiva koje pritišće na medijalni živac, zadebljanja tetiva i sinovijalnih ovojnica. Polovica pacijenata se žali na postojanje fotofobije.

Razvija se i generalizirana visceromegalija, uključujući kardiomegaliju, makroglosiju i povećanje štitnjače. Najznačajnije promjene zbog povišenih razina GH se vide na kardiovaskularnom sustavu. Kod većine pacijenata, ako se ne liječe, će se

razviti koronarna bolest srca, kardiomiopatija sa aritmijama, smanjenje dijastoličke funkcije i hipertenzija. Opstrukcija gornjeg dišnog puta sa apneom u snu se pojavljuje u više od 60% slučajeva, a nastaje radi opstrukcije larinksa zbog bujanja veziva i centralne disfunkcije sna (Melmed & Jameson 2017b). Kod 30% pacijenata prisutno je nepodnošenje glukoze, u oko 80% rezistencija na inzulin, a u oko 25% slučajeva manifestna šećerna bolest. Nađe se i povišena razina PRL kod 20-30% pacijenata, ali samo u iznimnim slučajevima je prisutna i galaktoreja ( Vizner U: Vrhovac i sur. 2008). Akromegalija je povezana s povišenim rizikom za nastanak polipoze kolona i malignih tumora kolona. Sveukupno mortalitet je trostruko viši, primarno zbog kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih poremećaja i respiratornih bolesti. Ako se akromegalija ne liječi i razine hormona rasta ne kontroliraju životni vijek se u prosjeku skraćuje za 10 godina u odnosu na zdravu populaciju (Melmed & Jameson 2017b).

Tumor hipofize može uzrokovati simptome i zbog lokalne kompresije okolnog tkiva. Superiorno širenje pritišće na optičku hijazmu, gdje se optički živci križaju, i dovodi do karakterističnog bitemporalnog ispada vidnog polja. To se događa jer su zahvaćena živčana vlakna koja se u hijazmi križaju, a ta vlakna dolaze od medijalnog dijela retine. Lateralno širenje u kavernozi sinus može dovesti do oftalmoplegije zbog pritiska na bilo koji od tri kranijalna živca, koji inerviraju ekstraokularne mišiće. Lateralno širenje može zahvatiti i unutarnju karotidnu arteriju, koja se nalazi u kavernozi sinus, i onemogućiti operativno liječenje. Iznimno rijetko antero-inferiorno širenje prema sfenoidnom sinus može dovesti do curenja cerebrospinalnog likvora kroz nos zbog tumorske erozije (Holt & Hanley 2007).

## **1.6. Diferencijalna dijagnoza**

Postoje brojna stanja kod kojih su razine hormona rasta više od normale, iako nije prisutna karakteristična klinička slika akromegalija, niti su razine IGF-I povišene . Neka od tih stanja su malnutricija bilo kojeg uzroka, anoreksija nervoza, kronična insuficijencija bubrega, ciroza jetre itd.

Kod prisutne hiperkalcemije moramo sumnjati i na primarni hiperparatireoidizam, koji može nastati u sklopu multiple endokrine neoplazije, tip 1 (MEN-1).

Ponekad simptomi akromegalije mogu nalikovati na poremećaje rada štitne žlijezde. U početnom stadiju bolesti zbog povećanja okrajina, promjena u glasu, grubih crta lica i zadebljanja kože može se posumnjati i na hipotireozu. Napredovanjem bolesti pojavljuje se pojačano znojenje, ubrzanje bazalnog metabolizma i povećanje štitnjače, što nalikuje simptomima hipertireoze.. Laboratorijskim nalazom normalnih razina TSH i hormona štitnjače brzo možemo eliminirati tu sumnju.

Pacijenti kod kojih se ektopično luči GhRH razine tog hormona u plazmi su povišene. Tumor hipofize nije prisutan, ali nakon hipofizektomije histološki se nađe hiperplazija somatotropnih stanica. Potrebno je napraviti dodatne pretrage poput kompjutorizirane tomografije ili magnetne rezonance prsnog koša i trbuha radi lokalizacije patološkog procesa (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

### **1.7. Dijagnostički postupak pri sumnji na akromegaliju**

Kao i kod svih drugih bolesti osnova u dijagnostici je kvalitetno uzeta anamneza. Pacijenti se često žale na povećanje broja cipela, rukavica, šešira kao i veličine prstenja. Potpuno razvijenu kliničku sliku akromegalije možemo momentalno prepoznati, ali to znači i da bolest nije na vrijeme prepoznata. U kasnoj fazi bolesti već su se razvile ireverzibilne promjene na kostima. Iznimno bitno je prepoznati bolest i prije nastanka komplikacija.

Zbog pulsno lučenja GH, jednokratno mjerenje razine hormona rasta nije od značaja za dijagnozu ili isključivanje akromegalije kao dijagnoze. Ne korelira ni sa težinom bolesti. Razina IGF-I u plazmi je pokazatelj lučenja hormona rasta u zadnjih 24-48 sati. Normalne vrijednosti ovise o dobi pacijenta.

Razina serumskog IGF-I je povišena kod akromegalije, te dobro korelira sa aktivnošću bolesti, koncentracijom GH natašte i 24-satnom koncentracijom hormona rasta.

Dijagnoza akromegalije se potvrđuje oralnim glukoza tolerans testom (oGTT). Pacijentu se daje 100g otopine glukoze oralno i 1-2 sata kasnije se mjeri razina GH. Kod zdravih osoba dolazi do pada koncentracije GH, ali kod osoba s akromegalijom nakon testa nikada ne dolazi do zadovoljavajućeg pada GH ( $<1$  ng/mL). Razina ostaje nepromijenjena, neznatno pada ili dođe do paradoksalnog porasta (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008). Kod oko 20% pacijenata dolazi do paradoksalnog porasta razine GH-a nakon primjene glukoze (Melmed & Jameson 2017).

Kod oko 25% pacijenata s akromegalijom se nađu povišene vrijednosti prolaktina. Hormoni štitnjače, gonadotropini i spolni hormoni mogu biti sniženi zbog oštećenja ostatka tkiva hipofize tumorskim rastom (Longo i sur. 2012).

Osim laboratorijske obrade provodi se i radiološka obrada radi utvrđivanja lokalizacije, veličine i širenja tumora. Standardna radiološka metoda primjenjivana kod akromegalije je MR selarne regije. Sagitalni i koronarni presjeci na magnetnoj rezonanci prije i nakon primjene gadolinija omogućuju preciznu vizualizaciju hipofize i okolnih struktura. Veličina normalne hipofize varira od 6 mm kod djece do 8 mm kod odraslih. Tokom trudnoće i puberteta dostiže veličinu od 10-12 mm. CT se koristi samo za utvrđivanje opsega erozije kosti ili prisutnost kalcifikacija. Često se tvorbe u selarnom području nađu kao slučajni nalaz na MR i većina su adenomi hipofize (incidentalomi) (Melmed & Jameson 2017b).

Na oftalmološkom pregledu mogu se uočiti ispadi vidnog polja ili okulomotorike. Najčešće je prisutna bitemporalna hemianopsija zbog pritiska na optičku hijazmu. Kod nekih pacijenata je prisutna homonimna hemianopsija zbog posthijazmalne kompresije ili monokularni temporalni ispad vidnog polja zbog prehijazmalne kompresije. Invazija kavernoznog sinusa može uzrokovati diplopiju zbog paralize III., IV. ili VI. kranijalnog živca (Melmed & Jameson 2017b).



## **1.8. Liječenje**

Ciljevi liječenja akromegalije su suzbijanje simptoma i znakova bolesti, potpuno uklanjanje tumora, normaliziranje vrijednosti IGF-I u serumu i sniženje razine GH na manje od 1 ng/mL nakon oGTT. Tri su metode liječenja: operativno, radiološko i medikamentno (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

### **1.8.1. Operativno**

U skoro svih pacijenata s akromegalijom operativni način liječenja je primarna terapija zbog brzog postizanja željenih ciljeva liječenja. Ukoliko je tumor moguće u potpunosti ukloniti, transsfenoidalna operacija dovodi do izlječenja mikroadenoma (oko 70% izliječenih) i makroadenoma (< 50% izliječenih). Razine GH u serumu naglo padaju, međutim ako ostanu povišene neki neurokirurzi odmah pristupaju reoperaciji. Koncentracije GH se vraćaju na normalne razine nakon sat vremena, a IGF-I se normalizira tokom 3-4 dana. U ~10% slučajeva nakon operativnog liječenja će u idućih nekoliko godina doći do pojave relapsa bolesti. Hipopituitarizam se postoperativno javlja u 15% pacijenata. Ako se operacijom ne može ukloniti tumor u cijelosti svrha operacije je smanjiti tumorsku masu, a nakon toga se primjenjuju druge metode liječenja (Longo i sur. 2012).

Ako je moguće, tumorima hipofize se pristupa transsfenoidalnim pristupom. Kod rijetkih slučajeva invazivnih supraselarnih masa sa širenjem u prednju i srednju kranijalnu jamu, prema optičkom živcu ili kada invadiraju prema straga iza klivusa taj pristup nije moguć. Tada se pristupa transfrontalno. Intraoperativna mikroskopija omogućuje vizualnu distinkciju između adenoma i normalnog tkiva hipofize. Ovakvim pristupom izbjegava se ulazak u kranij i manipulacija osjetljivim moždanim tkivom koja je prisutna kod subfrontalnog pristupa. Endoskopske metode sa trodimenzionalnom intraoperativnom lokalizacijom su unaprijedile vizualizaciju i pristup tumorskom tkivu.

Osim što je svrha operacije sniziti razine hormona, cilj operacije je smanjiti ili ukloniti pritisak na okolna tkiva. Operativno liječenje sa dekompresijom i resekcijom tumorske mase je indicirano kod tumora hipofize koji uzrokuju glavobolju, ispade vidnog polja, paralize kranijalnih živaca i hidrocefalus. Ako se radi o velikom i invazivnom tumoru bitno je naći optimalni balans između uklanjanja što većeg dijela tumora i očuvanja funkcije hipofize. Nekada se pristupa operaciji samo radi uzimanja tkiva za biopsiju i histološku dijagnostiku tumorske mase. Kada god je moguće uklanja se tumorska masa, a tkivo hipofize se pokušava sačuvati (Melmed i sur. 2009).

U slučaju kada nema jasno vidljive mase, koja bi dovela do hipersekrecije hormona, osoba se podvrgava hemihipofizektomiji ili totalnoj hipofizektomiji, također ako su prisutne multifokalne lezije ili ako je tkivo hipofize nekrotično. Nakon ovakve operacije može se razviti panhipopituitarizam i osobi će biti potrebna doživotna nadomjesna terapija.

Uspješnost operativnog liječenja ovisi o veličini tumorske mase, invazivnosti, ali i iskustvu neurokirurga. Kao i kod svake operacije postoji mogućnost razvoja komplikacija. Mortalitet prilikom operacije je oko 1%. U oko 20% slučajeva razvija se prolazni diabetes insipidus i hipopituitarizam. Permanentni diabetes insipidus, oštećenje kranijalnih živaca, perforacija nosnog septuma i poremećaji vida su mogući u 10% pacijenata. Curenje cerebrospinalnog likvora se primjećuje kod 4% operiranih pacijenata. Rijetke komplikacije su oštećenje hipotalamusa, meningitis, ozljede karotidne arterije i gubitak vida. Općenito sve komplikacije su češće kod operacije makroadenoma, trajne posljedice su rijetke nakon operacije mikroadenoma (Melmed & Jameson 2017b).

### **1.8.2. Radiološke metode**

Kod rijetkih slučajeva radijacija se može koristiti kao prva terapijska linija, međutim u većini slučajeva je adjuvantni oblik terapije nakon operacije ili medikamentne terapije. Prednost u odnosu na medikamentnu terapiju je što nije potrebna suradljivost pacijenta u primjeni dugotrajne terapije. Masa tumora se smanjuje, a razine GH-a se s vremenom reduciraju. Međutim, kod 50% pacijenata je

potrebno najmanje 8 godina da se razine GH-a spuste ispod 5 µg/L. Nakon 18 godina ova razina GH redukcije je postignuta kod 90% pacijenata, ali to je i dalje suboptimalna supresija GH. Prije potpunog učinka radiološke terapije pacijenti često moraju kroz nekoliko godina primati medikamentnu terapiju (Longo i sur. 2012).

Uz pomoć MR se tumorska masa precizno lokalizira. Ukupna doza od oko 50 Gy (5000 rad) se daje u frakcijama od 180-cGy (180-rad) kroz šest tjedana. Tokom stereotaktičke radiokirurgije primjenjuje se jednokratna visokoenergetska doza zračenja iz kobalt-60 izvora (gamma nož), linearnog akceleratora ili ciklotrona. Nejasni su dugoročni učinci gamma noža, ali se čine sličnima onima nađenih kod konvencionalnog zračenja (Melmed & Jameson 2017b).

Učinak radijacijske terapije ovisi o mnogo faktora, uključujući svojstva samog tumora, dobi pacijenta i pristupačnosti adekvatne medicinske skrbi. S obzirom na to da učinak ovog tipa liječenja nastupa dosta sporo, većinom se primjenjuje postoperativno u slučaju rezidua i da bi se prevenirao relaps bolesti (Castinetti i sur. 2009).

Kratkotrajne nuspojave zračenja su mučnina i slabost, a gubitak osjeta mirisa i okusa i alopecija mogu biti dužeg trajanja. Više od 50% pacijenata razvije poremećaj sekrecije TSH, ACTH, GH i/ili gonadotropina tokom 10 godina, uglavnom zbog oštećenja hipotalamusa, pa je potrebna dugoročna kontrola hormona prednjeg režnja hipofize. Kod 2% pacijenata dođe do oštećenja vidnog živca zbog optičkog neuritisa. Danas je oštećenje kranijalnih živaca rijetkost zbog malih jednokratnih doza zračenja, i maksimalne doze zračenja od <50 Gy (5000 rad). Nakon konvencionalnog zračenja rizik za razvoj sekundarnog tumora je 1,3% nakon 10 godina i 1,9% nakon 20 godina (Melmed & Jameson 2017b).

### **1.8.3. Medikamentna terapija**

#### **1.8.3.1. Analози somatostatina**

Oktreotid i lantreotid su glavni predstavnici ove skupine. Svoje djelovanje postižu vežući se za receptore somatostatina SSTR2 i SSTR5, koji se nalaze na stanicama somatotropnih adenoma. Za razliku od prirodnog somatostatina djelovanje im je duže, zbog relativne otpornosti na degradaciju u plazmi ( $t_{1/2}$  u serumu je 2 sata), jače i selektivnije. Brzo dolazi do poboljšanja ili nestanka kliničkih znakova i metaboličkih promjena nakon primjene ovih lijekova, razine GH i IGF-I se normaliziraju (Anthony & Freda 2009). Kod više od 50% pacijenata dolazi i do smanjenja dimenzija tumora, međutim svi ti učinci su reverzibilni nakon prestanka primjene terapije. Djeluju i u slučaju ektopičnog lučenja GH ili GhRH. Postoje kratkodjelujući i dugodjelujući pripravci na tržištu. Kratkodjelujući se primjenjuju supkutano sa početnom dozom od 50 µg svakih 8 sati, a po potrebi se poveća do maksimalne dnevne doze od 1500 µg. Dugodjelujući depo pripravci (oktreotid LAR i lantreotid LAR) se preferiraju u liječenju akromegalije. Primjenjuju se jednom mjesečno intramuskularno u dozi od 20 do 30 mg (Vizner U: Vrhovac i sur. 2008).

Većina pacijenata dobro tolerira analoge somatostatina. Nuspojave su najčešće privremene i povezane sa lijekom uzrokovanim smanjenjem motiliteta i sekrecije crijeva. Kod trećine pacijenata se pojavljuje mučnina, malapsorpcija masti, flatulencija, proljevi i neugoda u abdomenu, ali uglavnom svi ti simptomi nestaju unutar 2 tjedna. Oktreotid suprimira postprandijalnu kontraktilnost žučnog mjehura i samim time njegovo pražnjenje, pa se kod 30% pacijenata razvijaju asimptomatski kolesterolski žučni kamenci. Ostale nuspojave mogu biti smanjena tolerancija glukoze zbog prolazne supresije inzulina, iritacija na mjestu primjene lijeka, asimptomatska bradikardija i hipotiroksinemija (Carroll & Jenkins 2016).

### **1.8.3.2. Antagonisti GH receptora**

Predstavnik je pegvisomant i svoje djelovanje postiže antagonizirajući učinke GH blokirajući njegovo vezanje za receptore na periferiji. Posljedično dolazi i do snižavanja razina IGF-I. Primjenjuje se jednom dnevno supkutanim injekcijama (10-20 mg) i dovodi do normaliziranja razina IGF-I kod više od 90% pacijenata. Razine GH su i dalje povišene s obzirom da lijek ne djeluje na njegovu sekreciju iz tumorskih stanica. Pacijenti rezistentni na terapiju uspješno se liječe kombinacijom analoga somatostatina i pegvisomantom. Najčešće nuspojave su neugoda na mjestu primjene lijeka, lipodistrofija i reverzibilno povišenje jetrenih enzima (Carroll & Jenkins 2016).

### **1.8.3.3. Agonisti dopamina**

Bromokriptin i kabergolin postižu učinak vezujući se za D2 receptore na tumorskim stanicama. Kod oko 50% pacijenata sa akromegalijom dolazi do smanjenja razine GH. Djelotvorne doze su puno veće nego one potrebne za kontrolu lučenja prolaktina (Melmed & Jameson 2017b).

## **2. HIPOTEZA**

Transsfenoidalnom operacijom kod većine pacijenata sa somatotropinomima uspijeva se postići remisija akromegalije.

## **3. CILJ RADA**

Cilj ovoga istraživanja je ispitati uspješnost operativnog liječenja somatotropinoma transsfenoidalnim pristupom.

## 4. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi pacijenti s postavljenom dijagnozom akromegalije u razdoblju od siječnja 2011. godine do travnja 2017. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes. Podatci su prikupljeni pregledom povijesti bolesti pacijenata u arhivi bolnice.

U tom razdoblju 31 pacijent je liječen radi akromegalije. Dijagnoza je postavljena na temelju kliničkih značajki, nemogućnosti supresije GH na vrijednosti manje od 1 µg/L nakon oralnog glukoza tolerans testa (75 g glukoze), povišenih vrijednosti IGF-I za dob i nalaza magnetske rezonance hipofize. Tumori su s obzirom na veličinu podijeljeni na mikroadenome (<10mm) i makroadenome (>10mm). S obzirom na invazivnost podijeljeni su na neinvazivne (tumori lokalizirani unutar turskog sedla i oni izvan turskog sedla, ali bez invazije kavernoznog sinusa) i invazivne (tumori koji invadiraju kavernozi sinus i oni sa transskapsularnom intraarahnoidalnom invazijom). Kriteriji za remisiju akromegalije su: normalizacija lučenja IGF-I za dob i supresija GH ispod 1 µg/L nakon oralnog glukoza tolerans testa. Povišene vrijednosti IGF-I, a normalizirane vrijednosti GH-a su kriterij za parcijalnu remisiju. Prva kontrola nakon operativnog liječenja je provedena za 3 mjeseca, a nakon toga svakih 6 mjeseci.

Parametri koji su analizirani su dob i spol, dob pri postavljanju dijagnoze, veličina i invazivnost tumora, metoda liječenja, ishod nakon operacije, komplikacije operacije, ishod na zadnjoj kontroli i relaps bolesti. Radi lakšeg analiziranja podataka uneseni su u program Microsoft Excel.

## 5. REZULTATI

U analizu je uključen 31 pacijent koji je zbog akromegalije liječen na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes u KBC Zagreb u razdoblju od siječnja 2011. godine do travnja 2016. godine. Od toga je 9 muškog (29,1%), a 22 pacijenta ženskog spola (70,9%). Raspon godina pacijenata je od 28 do 75 godina.

Kod svih pacijenata uzrok povišenih vrijednosti GH je bio adenom hipofize. Prosječna dob pri dijagnozi je bila  $47,3 \pm 13,9$  godina. Kod 19,4% pacijenata adenom je klasificiran kao mikroadenom, a ostalih 80,6% slučajeva je klasificiran kao makroadenom. Od makroadenoma 64% ih je klasificirano kao invazivni tumori, a 16,7% mikroadenoma je invazivno. 50% žena i 66,7% muškaraca je imalo adenom klasificiran kao invazivni. Nije bilo značajne povezanosti veličine tumora i spola. Prosječna dob pri dijagnozi je nešto viša kod žena ( $51,7 \pm 12,4$ ) u odnosu na muškarce ( $36,4 \pm 11,9$ ).

Tablica 1. Karakteristike analizirane populacije i tumora

Pacijenti	Ukupno	Muškarci	Žene
No.	31	9	22
Prosječna dob pri dijagnozi			
Srednja vrijednost $\pm$ SD	$47,3 \pm 13,9$	$36,4 \pm 11,9$	$51,7 \pm 12,4$
<i>Karakteristike tumora</i>			
Mikroadenomi	6/31 (19,4%)	1/9	5/22
Makroadenomi	25/31 (80,6%)	8/9	17/22
Invazivni makroadenomi	16/25 (64%)	6/9	10/22
Invazivni mikroadenomi	1/6 (16,7%)	0/9	1/22

Operativno liječenje je primijenjeno kao prva linija terapije kod svih pacijenata (100%). Od toga 30 pacijenata (96,8%) je operirano transsfenoidalnim pristupom, a jedan transkranijskim pristupom. Nakon operacije kod 19 pacijenata (61,3%) je



postignuta remisija. Kod jednog pacijenta postignuta je parcijalna remisija, odnosno razine IGF-I su mu i dalje bile povišene dok su razine GH normalne. 11 pacijenata (35,5%) i dalje imaju aktivnu bolest. Od osoba čiji je adenom klasificiran kao mikroadenom 83,3% ih je nakon operacije u remisiji, što je značajno više u odnosu na osobe koje su imale makroadenom (56%). Kod osoba sa tumorom klasificiranim kao invazivnim stopa remisije je 52,9%.

Tablica 2. Ishod nakon operacije u ovisnosti sa veličinom tumora

	<b>Mikroadenomi</b>	<b>Makroadenomi</b>	<b>Invazivni</b>
No.	6	25	17
Remisija	5/6 (83,3%)	14/25 (56%)	9/17 (52,9%)

6 pacijenata je podvrgnuto reoperaciji (19,4%). Svi su ponovno operirani u periodu od dvije godine od prvotne operacije. Jedna operacija je izvedena transkranijski, ostalih pet transsfenoidno. Pet pacijenata je imalo invazivni tumor, a jedna osoba reziduu nakon prve operacije.

Nakon operacije pet pacijenata (16,1%) je podvrgnuto radijaciji. Četvero od njih prima i medikamentnu terapiju. Jedan pacijent je imao reziduu nakon operacije, a ostalih četvero su imali tumor klasificiran kao invazivni. Četvero ih je podvrgnuto gamma zračenju, a jedan konvencionalnom.

Od 12 pacijenata koji nisu uspjeli postići remisiju nakon operacije devet pacijenata (29%) prima medikamentu terapiju. Tri pacijenta primaju oktreotid (analog somatostatina), dvoje bromokriptin (agonist dopamina), a četvero kombiniranu terapiju. Četvero pacijenata (40,4%) je podvrgnuto zračenju prije primjene medikamentne terapije. Kod svih pacijenata je postignuta remisija osim kod jednog, kod kojeg je postignuta samo parcijalna remisija unatoč primjeni oktreotida i bromokriptina. Kod svih pacijenata inicijalna doza oktreotida je bila 20mg/mjesec i po potrebi bi se povisila na maksimalnih 30mg/mjesec. Bromokriptin je primjenjivan u dozi od 10mg/dan.

Tablica 3. Terapijske metode u odnosu na karakteristike tumora

<b>Terapija</b>	<b>Mikroadenom No.=6</b>	<b>Makroadenom No.=25</b>	<b>Invazivni No.=17</b>
<i>Operacija</i>			
Transsfenoidalno	6/6 (100%)	24/25(96%)	17/17(100%)
Transkranijski	/	1/25(4%)	/
<i>Radioterapija</i>			
Gamma zračenje	/	4/25(16%)	3/17(17,6%)
Konvencionalno zračenje	/	1/25(4%)	1/17(5,9%)
<i>Medikamentna</i>			
SA	/	3/25(12%)	2/17(11,8%)
DA	/	2/25(8%)	2/17(11,8%)
SA+DA	1/6(16,7%)	3/25(12%)	1/17(5,9%)
SA-analog somatostatina (oktreotid), DA-agonist dopamina (bromokriptin)			

Od 31 operiranog pacijenta, 10 ih je imalo intraoperativne, odnosno postoperativne komplikacije (32,3%). Tokom perioda praćenja pacijenata jedan pacijent je preminuo 5 mjeseci nakon operacije u 31. godini života od posljedica komplikacija operacije, koje su uključivale meningitis i ishemijsku leziju desnog hipotalamusa. Troje je imalo tranzitorni dijabetes insipidus, troje febrilitet, jedan respiratorni arrest zbog makroglosije, jedan SIADH (sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona) i jedan likvoreju, poremećaj osjeta temperature i dijabetes insipidus.

Od 28 pacijenata koji se i dalje prate njih 22 nije imalo relaps bolesti(78,6%). Šestoro ih je imalo relaps koji je liječen reoperacijom, radioterapijom ili zračenjem. Kod svih je postignuta remisija.

Na zadnjoj kontroli 20 pacijenata (64,5%) je u remisiji bez ikakve dodatne terapije. Kod 8 pacijenata je remisija postignuta uz pomoć medikamente terapije. Dvoje pacijenata nije primilo dodatnu terapiju unatoč tome što su imali aktivnu bolest. Pacijent koji je preminuo zbog brojnih komplikacija nije primao terapiju, a jedna pacijentica, kod koje je planirano gamma zračenje i terapija oktreotidom, se gubi iz

praćenja. Jedan pacijent je u parcijalnoj remisiji unatoč tome što je primio sve oblike terapije.

Tablica 4. Ishod na zadnjoj kontroli u odnosu na karakteristike tumora

	<b>Mikroadenom</b> No.=6	<b>Makroadenom</b> No.=25	<b>Invazivni</b> No.=17
Remisija bez terapije	5/6(83,3%)	15/25(60%)	10/17(58,8%)
Remisija sa terapijom	1/6(16,7%)	7/25(28%)	5/17(29,4%)
Aktivna bolest bez terapije	/	2/25(8%)	2/17(11,8%)
Parcijalna remisija	/	1/25(4%)	/

## 6. RASPRAVA

Analizirani su podatci vezani uz uspjeh liječenja osoba sa akromegalijom koje su liječene na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb u zadnjih 6 godina. Analizirana je i povezanost karakteristike tumora sa uspjehom liječenja.

U tom razdoblju kod svih liječenih pacijenata prva metoda liječenja je bila operacija koja je izvedena transsfenoidalnim putem, osim kod jednog pacijenta kod kojeg je pristup bio transkranijski. Nakon operacije 61,3% pacijenata je u remisiji. Na učestalost remisije su uvelike utjecale karakteristike tumora, 83,3% kod mikroadenoma i 56% kod makroadenoma. Kod pacijenata čiji tumor je klasificiran kao invazivni učestalost remisije je još i niža i iznosi 52,9%. Rezultati postignuti u KBC Zagreb su slični onim postignutim u drugim svjetskim centrima (Kim i sur. 2017, Starke i sur. 2013, Jane i sur. 2011). Meta-analiza koja je uključivala 14 studija i 972 pacijenta također pokazuje slične rezultate postizanja remisije transsfenoidalnom operacijom kao i u KBC Zagreb. Prevalencija remisije kod pacijenata s invazivnim makroadenomima je iznosila 47,6%, neinvazivnim makroadenomima 76,4%, a neinvazivnim mikroadenomima 74,2% (Briceno i sur. 2017.).

Od 19 pacijenata koji su nakon operacije bili u remisiji njih 16 (84,2%) je i na zadnjoj kontroli bilo u remisiji bez dodatne terapije. Dvoje je podvrgnuto reoperaciji, a jedan radioterapiji i sada su također u remisiji.

Učestalost komplikacija operacije je 32,3% što je više nego u studijama rađenim u drugim centrima (Halvorsen H et al. 2014., Gondim JA et al. 2010), ali to može biti povezano sa velikim udjelom invazivnih tumora među analiziranim pacijentima (54,8%). Većina komplikacija su bila prolazna stanja poput febriliteta i polaznog dijabetesa insipidusa.

Na zadnjoj kontroli i dalje je visoka učestalost remisije i iznosi 90,3%. Od toga 64,5% je u remisiji bez dodatne terapije, a ostatak prima medikamentnu terapiju. Nije utvrđena povezanost uspješnosti liječenja sa spolom i dobi pacijenata, uočena je samo povezanost sa tipom tumora.

## **7. ZAKLJUČAK**

Transsfenoidalnom operacijom se postiže visoki stupanj remisije kod osoba sa somatotropinomima. Uspješnost liječenja i učestalost komplikacija ovise o veličini i invazivnosti tumora, s tim da su uspjesi liječenja mikroadenoma značajno bolji u odnosu na makroadenome. Važno je naglasiti da je za uspjeh liječenja važno što ranije dijagnosticiranje i liječenje, dok adenom hipofize nije počeo komprimirati i invadirati okolne strukture, jer su tada šanse za izlječenje veće.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojim roditeljima, Jasminki i Mariu, te bratu Marku na podršci, razumijevanju i ljubavi, koju su mi pružili tokom svih godina školovanja.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na potpori pri pisanju ovog diplomskog rada, uloženom vremenu i trudu.

## 9. LITERATURA

Anthony L, Freda PU (2009) From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin.* ;25:2989–99.

Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. (2005) The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:6290-6295

Briceno V Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA i sur. (2017) Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Res.* 39(5):387-398

Carroll PV, Jenkins PJ (2016) Acromegaly Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P i sur. (2009) Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3400

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. (2004) Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*;25:102–52.

Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T(2010) Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus.* 29(4):E7

Halvorsen H, Ramm-Pettersen J, Josefsen R, Rønning P, Reinlie S, Meling T i sur. (2014) Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures. *Acta Neruochir (Wien).* 156(3):441-9

Holt RIG, Hanley NA (2007) Essential endocrinology and diabetes 6. izd. New Jersey: Wiley- Blackwell

Jaffe CA Ocampo-Lim B, Guo W, Krueger K, Sugahara I, DeMott-Friberg R i sur. (1998) Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic. *J Clin Invest.* ;102:153-164

Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO i sur. (2011) Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(9):2732-40

Kim JH Hur KY, Lee JH, Lee JH, Se YB, Kim HI i sur. (2017) Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly *World Neurosurg.* [Epub ahead of print]

Kim K, Sanno N, Arai K, Takano K, Yasufuku-Takano J, Teramoto A, Shibasaki T(2003) Ghrelin mRNA and GH secretagogue receptor mRNA in human GH-producing pituitary adenomas is affected by mutations in the alpha subunit of G protein. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 59:630-636

Larkin S, Ansorge O (2017) Pathology and Pathogenesis of Pituitary Adenomas and Other Sellar Lesions. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E (2014) Oxford handbook of clinical medicine. Oxford: Oxford University Press

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J ur.(2012) Harrison's principles of internal medicine. 18. izd. New York: McGraw Hill

Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D i sur. (2009) Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (5): 1509-1517



Melmed S, Jameson JL (2017a) Anterior pituitary: physiology of pituitary hormones U: Jameson JL ur. Harrison's endocrinology, 4. izd. U.S.: McGraw-Hill Medical str 18-25

Melmed S, Jameson JL (2017b) Anterior pituitary tumor syndromes U: Jameson JL urednik Harrison's endocrinology 4. izd. U.S.: McGraw-Hill Medical str 35-55

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (2011) Williams textbook of endocrinology 12. izd. Elsevier Saunders, Philadelphia

Strake RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. (2013) Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J clin Endocrinol Metab. 98(8):3190-8

Vizner B (2008) Bolesti hipotalamusa i adenohipofize U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B Interna medicina, Zagreb: Naklada Ljevak. str. 1178-1193

Xu T, Ye F, Wang B, Tian C, Wang S, Shu K, Guo D, Lei T(2010) Elevation of growth hormone secretagogue receptor type 1a mRNA expression in human growth hormone-secreting pituitary adenoma harboring G protein alpha subunit mutation. Neuro Endocrinol Lett; 31:147-154

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podaci:**

Ime i prezime: Tina Božiković

Datum i mjesto rođenja: 17.05.1992., Split

### **Obrazovanje:**

1998. - 2006. Osnovna škola Spinut, Split

2006. - 2010. I. gimnazija, Split

2010. - 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **Posebna znanja i vještine:**

Aktivno se služim engleskim jezikom, pasivno talijanskim i španjolskim i poznajem osnove rada na računalu.